DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Maio de 2017
Ano 17 - Número 202

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 3, n. 10 (Maio/Junho 2017) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 202

Chamada da Edição

Caros leitores do Boletim Dor On Line, apresentamos a vocês a edição de maio de 2017 e com ela um editorial sobre os avanços no entendimento e terapêutica da osteoartrite. Na nossa seção de Divulgação Científica alertas tratando da eficácia da pregabalina na dor ciática; a diferença de gênero no tratamento pediátrico psicossocial da dor; a relação do álcool e a dor; e um entendimento maior sobre os efeitos adversos dos opioides. Na seção de Ciência e Tecnologia trazemos alertas tratando da sinalização GABAérgica no DRG; uma nova classe de fármaco em um modelo experimental de enxaqueca; um novo biofármaco anti-inflamatório que atua no SNC; a sinalização glutamatérgica dentro do neurônio; e a dor crônica e o mecanismo molecular epigenético da neuropatia induzida por quimioterápicos! Boa Leitura!

Editorial do mês:

Osteoartrite: quanto avançamos?

Andreza Urba de Quadros *

A osteartrite é uma doença debilitante, causada pela redução da cartilagem e lesões no osso subcondral de diversas articulações, principalmente joelhos, quadril, mãos e coluna vertebral. Basicamente, o colágeno e outras proteínas de suporte da cartilagem, como proteoglicanos e o agrecan, começam a ser degradados por enzimas proteolíticas,

principalmente metaloproteinases (MMPs) e as ADAMTS (*disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like motifs*). Diante destas lesões, há uma intensa resposta inflamatória na articulação afetada, com liberação de citocinas como IL-1β, TNF-α e IL-6. Os condrócitos, que expressam receptores de reconhecimento padrão, como os TLRs (*toll-like receptors*), passam a reconhecer sinais de dano tecidual (DAMPs) e iniciam uma sinalização que culmina em amplificação da resposta inflamatória. Além disso, ocorre um desequilíbrio na função de osteoclastos e osteoblastos, que juntamente com o atrito decorrente da redução da cartilagem, levam a lesões no osso subcondral. Estas lesões são as principais causadoras da dor. Elas são seguidas de deformidades e desenvolvimento de cistos ósseos e osteófitos, característicos da doença. As alterações articulares durante a osteoartrite estão resumidas na figura abaixo:

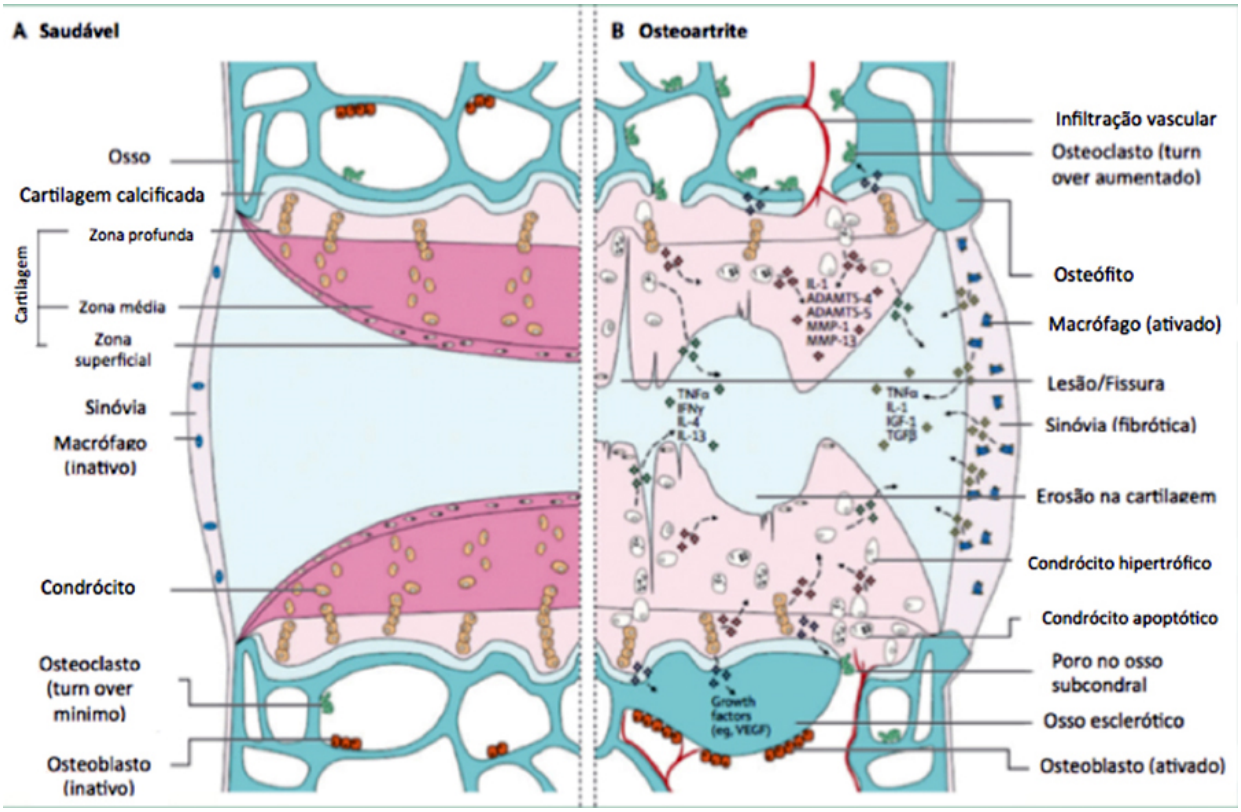

Figura 1: As alterações articulares durante a osteoartrite. Adaptado de Glyn-Jones S et al., 2015 - Lancet 386: 376–87.

A OA é, atualmente, a principal causa de incapacitação no mundo, dez vezes mais incidente que a artrite reumatoide. Afeta cerca de 10% dos homens e 18% das mulheres acima de 60 anos. A incapacitação é causada principalmente pela dificuldade de movimentação e pela dor, e chega a custar até 2,5% do PIB de países desenvolvidos.

Apesar de tudo, o avanço no tratamento, especialmente farmacológico, da osteoartrite tem sido um desafio, principalmente pela dificuldade de ferramentas eficazes no estudo de sua fisiopatologia. Existe uma grande limitação na capacidade dos testes de imagem de detectar a doença em seus estágios iniciais e principalmente, falta riqueza de detalhes nesses testes, a fim de identificar características específicas da doença em cada paciente.

Hoje pensamos diferente. Anteriormente a OA era considerada apenas uma consequência da idade. Sabemos agora que fatores genéticos, biomecânicos, características individuais da cartilagem, ligamentos, sinóvia e osso subcondral, além de hábitos de vida e peso corporal interferem diretamente no desenvolvimento e severidade da doença. Os pesquisadores, autoridades no assunto, já têm insistido que a OA é uma doença única em cada paciente. Isso é muito importante! Cada paciente desenvolve características únicas. O tratamento, portanto, deveria também ser individualizado, mas acaba limitado a protocolos gerais, exatamente pelo desconhecimento da comunidade médica a respeito e pelas limitações dos testes diagnósticos.

Atualmente, a OA é tratada com anti-inflamatórios não esteroidais para redução da dor. Esses fármacos, no entanto, não impedem o avanço das lesões. Diferentes da artrite ainda não existem fármacos que impeçam efetivamente o desenvolvimento da doença. São também utilizados corticosteroides, sistêmicos por curtos períodos de tempo ou diretamente administrados na articulação. Nesse caso, reduzem a dor e a inflamação, mas necessitam de injeções frequentes e dolorosas. São muito comuns também a glucosamina/condroitina. Embora os pacientes relatem alívio importante da dor, estudos clínicos controlados não demonstram efeito benéfico, os dados em relação a esses suplementos ainda são contraditórios. A viscosuplementação com ácido hialurônico segue os mesmos passos. Embora alguns pacientes relatem melhora na dor, estudos controlados não mostraram qualquer benefício. Em raros momentos de dor intensa podem ainda ser usados a pregabalina, gabapentina ou morfina. Analgésicos potentes como esses são de uso pontual e geralmente necessário quando a doença já está muito avançada e apresenta um componente neuropático (compressão dos nervos espinais por redução do espaço intervertebral, por exemplo). Pelas características da doença, tratamentos não farmacológicos fazem muita diferença, principalmente relacionados a mudanças nos hábitos de vida. Em pacientes obesos, a perda de peso não só alivia a carga sobre as articulações, como parece reduzir a inflamação. A prática de exercícios físicos, orientada, traz benefícios inigualáveis. Ela fortalece a musculatura periarticular e reduz significativamente a inflamação, além de reequilibrar as funções de osteoclasto/osteoblasto. Alguns pacientes também relatam resultados satisfatórios com o uso de cintas estabilizadoras da articulação, de acupuntura ou fisioterapia. Procedimentos cirúrgicos de correção do alinhamento articular têm sido efetivos também, mas aplicáveis apenas em alguns casos. Fato é que, hábitos de vida saudáveis como exercício físico

regular, manutenção do peso corporal e boa alimentação, inclusive com altos níveis de fibras e ômega 3, ainda são a melhor forma de prevenção da doença.

Farmacologicamente tivemos alguns avanços, embora lentos. Alguns estudos têm demonstrado a eficácia do metotrexato no tratamento da OA. Em um estudo piloto com 30 pacientes, por exemplo, que receberam semanalmente 15 mg ou mais de metotrexato, houve redução de até 37% da dor. Embora essa droga sejam um modificador de doença na artrite, não o é diretamente na OA, mas pode sim ser benéfico aos pacientes. Além disso, o tratamento intrarticular com anakinra, um análogo do receptor decoy de IL-1β também apresentou resultados promissores, embora de curta duração. Também, anticorpos anti TNF-α. A injeção sistêmica de adalimumab por 12 semanas aliviou a dor e melhorou a progressão da OA de joelho; e uma única injeção intrarticular de etanercept reduziu a dor e a inflamação. É importante dizer que os anticorpos monoclonais são capazes de penetrar na matriz cartilaginosa, o que permite sua ação farmacológica eficaz. Alguns fármacos experimentais, inibidores de ADAMTS também estão sendo testados, mas ainda com muito pouco sucesso. Da mesma maneira, os inibidores de MMPs. Estes últimos, embora apresentem resultados interessantes, ainda causam muita miotoxicidade. Inibidores da óxido nítrico sintase também falharam em testes clínicos. Bifosfonatos têm sido testados numa tentativa de reparação do osso subcondral e por sua atividade inibidora de osteoclastos. Uma discreta melhora foi observada com o tratamento com risedronato e com o ranelato. O ácido zoledrônico, no entanto, melhorou a dor e a progressão das lesões, embora ainda sejam necessários estudos com maior número de pacientes. A proteína morfogenética do osso humano e o fator de crescimento dos fibroblastos têm sido propostos como fármacos modificadores da doença na osteoartrite, uma vez que promovem o reparo

da cartilagem in vitro, mas nenhum resultado definitivo ainda foi obtido. Além disso, testes têm sido feitos com a kartogenina, um estimulador da diferenciação de condrócitos. E um dos tratamentos mais recentes em teste é o uso de células tronco mesenquimais multipotentes. Estes últimos têm mostrado resultados promissores em animais, mas ainda precisamos acompanhar seus efeitos em humanos. Alguns desses alvos são mostrados na figura a seguir:

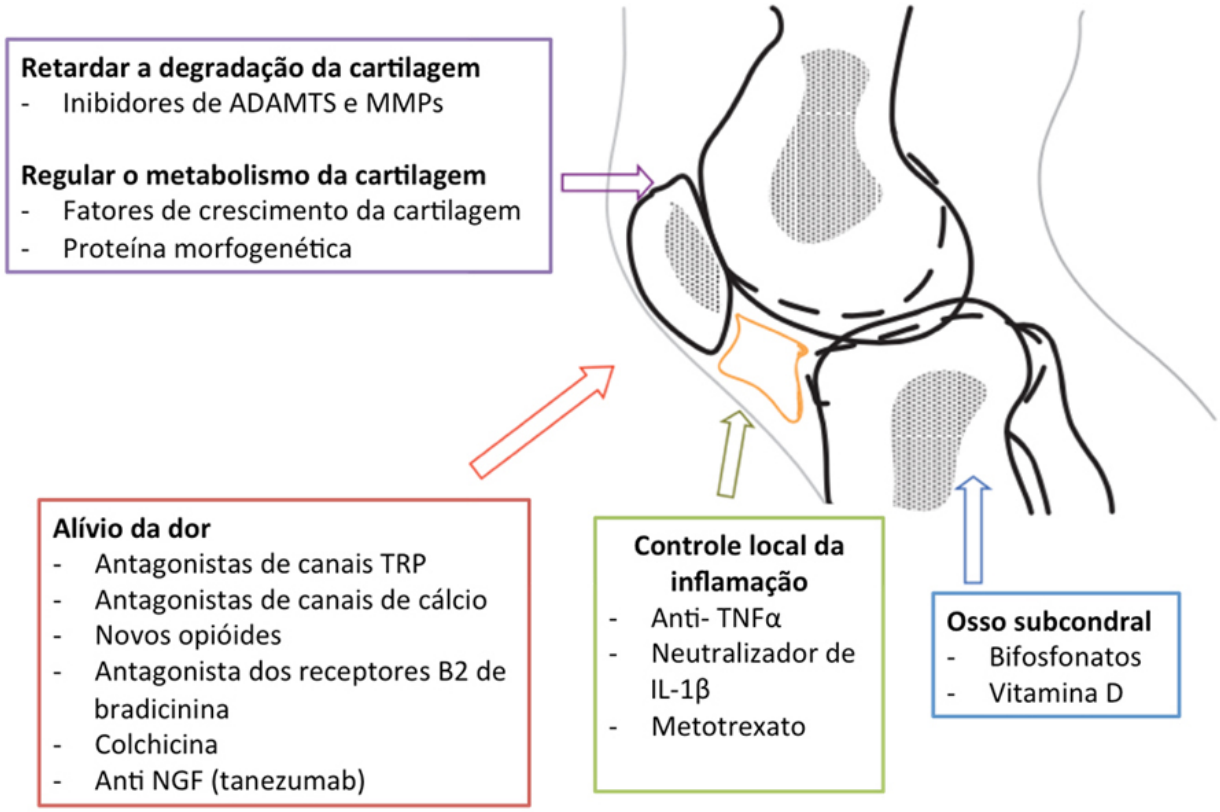

Figura 2: Alvos em teste para OA. Adaptado de Wang K et al., 2015. Expert Opin Investig Drugs. 24(12):1539-56.

A OA era até algum tempo, negligenciada, considerada apenas consequência inerente da idade. Mas com o avanço

da expectativa de vida, do nosso entendimento sobre a doença e da tecnologia, pudemos voltar nossos olhos a ela. O tratamento que se tem ainda é muito sintomático e avança a passos lentos... mas avança! E começou a ser foco de estudos há pouco tempo! Tenho certeza de que nos próximos anos será possível melhorar muito a qualidade de vida dos pacientes. O desenvolvimento de testes diagnósticos mais sensíveis é fundamental para que isso aconteça, a fim de buscar cada vez mais a individualização do tratamento. Cada paciente, uma doença. E para todos os casos a necessidade de novas pesquisas, e a esperança que delas vêm...

Bibliografia:

- Wang K, Xu J, Hunter DJ, Ding C1. Investigational drugs for the treatment of osteoarthritis. Expert Opin Investig Drugs 2015; 24(12):1539-56
- Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, Carr AJ. Osteoarthritis. Lancet 2015; 386(9991):376-87.
- Kalunian KC. Current advances in therapies for osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2016; 28(3):246-50. Rahman W, Dickenson AH. Emerging targets and therapeutic approaches for the treatment of osteoarthritis pain. Curr Opin Support Palliat Care 2015; 9(2):124-30.
- Poole AR. Current opinion: where are we in our understanding and treatment of osteoarthritis? Swiss Med Wkly. 2016; 146: 14340.

---

* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

1. Tratamento com pregabalina não reduz dor ciática em pacientes

Ensaio clínico aleatório duplo-cego e controlado com placebo traz novas evidências

Um estudo clínico publicado no renomado periódico *The New England Journal of Medicine* demonstrou que o tratamento da dor ciática tanto aguda quanto crônica com pregabalina não foi efetivo. O estudo foi realizado com 209 pacientes, durante 1 ano e meio, os quais foram divididos em dois grupos. O primeiro grupo de 108 pacientes recebeu pregabalina e o outro, com 101 pacientes, recebeu placebo. Na oitava semana foi observado que o escore de intensidade de dor na perna não foi diferente entre o grupo pregabalina e o grupo placebo. O mesmo foi observado após 52 semanas de estudo. Além disso, o grupo de pacientes que recebeu pregabalina apresentou mais efeitos adversos que o grupo placebo. Assim, pode se concluir que o tratamento com pregabalina não reduz a intensidade de dor nas pernas associada com problemas no nervo ciático e também não melhora outros parâmetros (ex. grau de incapacidade, dor nas costas, escores físicos e mentais de qualidade de vida dos pacientes) quando comparado ao grupo controle (placebo). Apesar de diversos estudos demonstrarem que a pregabalina tem um efeito analgésico em diferentes tipos de

neuropática, o mesmo medicamento não deve ser uma opção de tratamento para pacientes com dor ciática, onde provavelmente um componente mais inflamatório deve estar envolvido, e assim o uso de anti-inflamatórios e relaxante muscular deve continuar sendo a opção de escolha dos médicos para tratar esse tipo de dor. Ressaltamos também que os pacientes que tiverem qualquer tipo de dor, devem procurar seu médico de confiança para que este indique o melhor tratamento e evitando assim a automedicação que muitas vezes pode mascarar um problema mais grave.

Larissa Garcia Pinto

Referência: Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Billot L, Pik J, Jan S, Lin CC. Trial of Pregabalin for Acute and Chronic Sciatica. N Engl J Med. 2017; 376(12):1111-1120.

Alerta submetido em 27/03/2017 e aceito em 28/03/2017.

2. Meninos e meninas respondem de forma diferente ao tratamento para dor

A questão de gênero no gerenciamento psicossocial da dor

Pesquisa científica realizada com análise de 46 artigos publicados a partir de 2015 indica que o sexo pode interferir no tratamento para dor. As questões socioculturais podem estar relacionadas à expressão da dor, uma vez que meninas são mais instruídas a expressar seus sentimentos e buscar apoio, enquanto os meninos são orientados a serem mais fortes e não expressar a dor, que seria um sinal de fraqueza.

Pela necessidade de se promover terapias psicológicas mais eficientes para dor crônica, baseado não só no relato clínico, mas também no sexo do paciente, a pesquisa verificou a

possível influência do sexo na eficácia das terapias psicológicas para dor crônica e dor recorrente em crianças e adolescentes em situações de pré-tratamento, pós-tratamento e tratamento acompanhado, avaliando os quesitos de dor, incapacidade, ansiedade e depressão.

Os resultados mais significativos apontam que meninas apresentam mais episódios de dor de cabeça e quadros de ansiedade e depressão mais intensos. O tratamento psicológico para dor é eficiente para os dois sexos, entretanto, em uma situação de dor crônica meninos utilizam de distração para lidar com a dor, enquanto meninas tendem a catastrofizar e receber mais apoio social para lidar com ela. Assim, entender a relação do sexo e gênero com a resposta ao tratamento da dor representa um fato de extrema relevância, porque pode ajudar a contextualizar o comportamento da dor e promover tratamentos mais específicos.

Vanessa Carvalho Moreira*

Referência: Boerner KE, Eccleston C, Chambers CT, Keogh E. Sex differences in the efficacy of psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. Pain.2017;158(4):569–82.

* Graduada em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília com habilitação em Patologia Clínica (Análises Clínicas). Mestre em Ciências da Saúde pela UnB e

especialista em Vigilância Sanitária pela PUC-GO e também em Hematologia e Banco de Sangue pela faculdade Arthur Thomas. Aluna da disciplina “Redação e publicação de trabalhos científicos 1” (PGCTS-UnB).

Alerta submetido em 02/05/2017 e aceito em 02/05/2017.

3. Efeito analgésico do álcool

Estudo mostra que o consumo de álcool produz uma diminuição na dor e esse efeito analgésico pode contribuir para sua dependência em indivíduos com dor persistente

O consumo do álcool em indivíduos com dor crônica e também a possível diminuição do risco de artrite reumatoide no consumo moderado dessas bebidas tem sido relatados em diversos estudos já mostrados em nossos Boletins anteriores (Alimentos que aliviam as dores e Álcool e artrite reumatoide, Boletim: 160 Ano: 14). Além disso, na Edição de Abril de 2017 - Ano 17 - Número 201 (Modelo de dor crônica em animais induz aumento no consumo de álcool) foi apresentado um trabalho do modelo experimental com camundongos que pode ser usado por outros estudos na

investigação dos mecanismos de consumo de álcool induzido pela dor crônica.

Recentemente, através de meta-análise, pesquisadores do Reino Unido visaram esclarecer se o álcool produz uma diminuição na dor induzida experimentalmente e determinaram a magnitude de tal efeito. As descobertas sugerem que o álcool é um analgésico eficaz com reduções relevantes na avaliação da intensidade da dor, o que poderia explicar o uso indevido de álcool naqueles com dor persistente, apesar das suas potenciais consequências para a saúde em longo prazo. Pesquisas adicionais são necessárias para corroborar esses achados em estados de dor clínica.

Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli

Referência: Thompson T, Oram C, Correll CU, Tsermentseli S, Stubbs B. Analgesic Effects of Alcohol: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Experimental Studies in Healthy Participants. J Pain. 2017, 18(5):499-510.

Alerta submetido em 04/05/2017 e aceito em 09/05/2017.

4. Opioides - mantendo o bom, eliminando o ruim

Comentário publicado na Nature Medicine a respeito das últimas descobertas em relação aos medicamentos opioides

Nas ultimas edições, inclusive na deste mês, nós da equipe DOL temos publicado diversas matérias a respeito dos opioides. Em particular, dois trabalhos demonstraram recentemente os mecanismos que envolvem os efeitos adversos dos opioides, que ocorrem tanto em nível periférico como em nível central do sistema nervoso, e o mais interessante é que estes efeitos são dissociados do efeito analgésico dessa classe de medicamentos. Entre os principais efeitos colaterais estão: a tolerância, a hiperalgesia induzida por opioide e a dependência física, os quais, em geral, estão relacionados ao seu uso crônico.

Primeiramente, no estudo publicado por Corder e colaboradores (2017) foi demonstrado que receptores do tipo μ-opioide (MOR) expressos em neurônios sensoriais periféricos, aqueles que conduzem a informação dolorosa da periferia para a medula espinal, são os responsáveis pela tolerância opioide. Os autores observaram que camundongos deficientes para MOR nos nociceptores não desenvolveram tolerância, enquanto o alivio da dor não foi alterado, sugerindo assim que os efeitos analgésicos da

morfina são mediados pelo sistema nervoso central (tanto na medula espinal como no encéfalo) e reforça a ideia de que os mecanismos de sinalização envolvidos na tolerância e na analgesia são distintos. Além disso, foi demonstrado que os MOR não são expressos na micróglia espinal, e a morfina ativa a micróglia nestes animais deficientes para MOR. Em conjunto, este estudo mostra que os receptores do tipo MOR pré-sinápticos, expressos nos nociceptores aferentes, são essenciais para o desenvolvimento da tolerância e da hiperalgesia induzida por opioides.

Já o foco do trabalho publicado por Burma e colaboradores (2017) foi em outro efeito adverso induzido por opioides, a dependência física que ocorre em decorrência da retirada do medicamento. Os autores demonstraram que a micróglia é ativada pela morfina (assim como o estudo de Corder et al., 2017) e de que a eliminação da micróglia através da administração de uma toxina em animais, diminuiu a resposta comportamental, o que está de acordo com um estudo prévio (Roeckel et al., 2016) que descreveu o envolvimento microglial na retirada dos opioides. Burma e colaboradores demonstraram também que a administração crônica de morfina leva a um aumento na expressão de panexina-1 e P2X7 na micróglia espinal e o mais importante, que a panexina-1 é ativada durante a retirada dos opioides. Este mecanismo é restrito a micróglia da medula espinal. O tratamento com inibidores de P2X7 ou de panexina-1 foram capazes de reduzir os sintomas de retirada, sem alterar o efeito analgésico da morfina.

Assim, podemos observar que em ambos os trabalhos, a administração repetida de morfina leva a ativação microglial na medula espinal. Contudo, no estudo de Corder et al., os autores não encontraram expressão de MOR na micróglia, enquanto Burma e colaboradores sugerem que a micróglia expressa MOR em cultura de células microgliais. Uma

possível explicação para estes dados contraditórios, é de que a micróglia em cultura pode induzir a expressão de MOR. Porém, mais estudos são necessários para elucidar se existem dois mecanismos distintos que levam a ativação microglial. Outra hipótese é de que uma facilitação pré- e pós-sináptica pode representar dois mecanismos distintos para um mesmo processo fisiológico, mas com diferentes respostas comportamentais.

Por fim, ambos os estudos reforçam que os efeitos adversos dos opioides estão dissociados dos seus efeitos analgésicos, sugerindo que terapias com alvo seletivo podem ser usadas para reduzir os efeitos colaterais sem reduzir o alivio da dor. Estudos translacionais são necessários para que no futuro o sofrimento de milhões de pessoas com dor crônica possa ser eliminado, permitindo assim que os analgésicos opioides façam somente o bem, sem causar efeitos colaterais negativos aos pacientes.

Larissa Garcia Pinto

Referências:

- Burma NE, Bonin RP, Leduc-Pessah H, Baimel C, Cairncross ZF, Mousseau M, Shankara JV, Stemkowski PL, Baimoukhametova D, Bains JS, Antle MC, Zamponi GW, Cahill CM, Borgland SL, De Koninck Y, Trang T. Blocking microglial pannexin-1 channels alleviates morphine withdrawal in rodents. Nat Med. 2017; 23 (3): 355-360.
- Corder G, Tawfik VL, Wang D, Sypek EI, Low SA, Dickinson JR, Sotoudeh C, Clark JD, Barres BA, Bohlen CJ, Scherrer G. Loss of μ opioid receptor signaling in

nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. Nat Med. 2017; 23 (2): 164-173.
- Puig S, Gutstein HB. Opioids: keeping the good, eliminating the bad. Nat Med. 2017; 23 (3): 272-273.
- Roeckel LA, Le Coz GM, Gavériaux-Ruff C, Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: Cellular and molecular mechanisms. Neuroscience. 2016; 338: 160-182.

Alerta submetido em 04/05/2017 e aceito em 09/05/2017.

5. Sinalização local GABAaérgica dentro dos gânglios sensoriais controla a transmissão nociceptiva

Esta comunicação inibitória é totalmente funcional e atua na integração de sinais nociceptivos

Os nervos periféricos transmitem ao sistema nervoso central (SNC) diferentes informações sobre o ambiente do corpo. Uma função importante desses nervos é informar ao cérebro sobre os danos contínuos ou iminentes ao corpo, uma sensação conhecida geralmente como dor. Os nervos periféricos saudáveis conduzem potenciais de ação até as lâminas superficiais da medula espinal na porção dorsal, onde ocorre a primeira transmissão sináptica. Na medula espinal, e subsequentemente nas regiões supraespinais do SNC, os sinais somatossensoriais periféricos são integrados e analisados. Até então, pensava-se que, antes de entrar na medula espinal, as fibras nervosas periféricas não recebiam modulação inibitória nos corpos celulares das fibras nervosas periféricas dentro dos gânglios da raiz dorsal (GRDs). Contudo, os somas dos neurônios sensoriais podem contribuir para a excitação periférica patológica em algumas

condições de dor crônica. Os corpos celulares de neurônios sensoriais (particularmente, os nociceptores) expressam múltiplos receptores para neurotransmissores importantes como acetilcolina, glutamato e GABA. Mas, ainda não existe uma teoria coerente para explicar porque estes receptores estão presentes em neurônios sensoriais somáticos; não se sabe ao certo quem produz os neurotransmissores que ativam esses receptores; ou mesmo não se sabe o papel fisiológico que a ativação desses receptores pode desempenhar na sinalização sensorial. Portanto, o presente trabalho descreveu uma transmissão GABAérgica local totalmente funcional dentro do DRG. Foi explorado seu papel na transdução nociceptiva aguda e crônica e também seu potencial como alvo terapêutico para o tratamento da dor crônica. Foi identificado que a comunicação GABAérgica local é totalmente funcional entre neurônios do DRG, o que até então se pensava que a integração de sinais nociceptivos seria papel do SNC. Assim, os autores demonstraram que componentes chave da transmissão GABAérgica (receptores GABAA, transportadores e enzima de síntese) são expressos em DRG e são funcionais. Os estímulos despolarizantes induziram a liberação de GABA no DRG, e, por sua vez, a maioria dos neurônios do DRG respondeu ao GABA com redução na excitabilidade. A aplicação local de GABA, agonistas de GABAA e inibidores da recaptação de GABA no DRG, bem como estimulação optogenética de neurônios GABAérgicos nos DRG, em camundongos, produziu forte efeito analgésico. Vale também ressaltar que esse sistema GABAérgico somático/perisomático no DRG é eficaz no alívio da dor não só aguda como também crônica. Assim os dados sugerem que o GABA pode ser produzido por vários subtipos de neurônios presentes nos DRGs. Embora isso forneça uma estrutura para mecanismos integradores, os dados do trabalho apoiam as seguintes conclusões: subpopulações de neurônios presentes nos DRG de grandes, médias e pequeno

diâmetro podem liberar GABA após a estimulação e quase todos os neurônios do DRG de pequeno diâmetro podem responder a GABA. O GABA liberado é removido do espaço extracelular por células satélites, e provavelmente por neurônios também. A liberação glial de GABA (talvez não vesicular) também pode contribuir para a sinalização em DRG, particularmente para ajustar os níveis tônicos de GABA. De particular importância é o fato de que não só o GABA, mas também o inibidor da recaptação de GABA produziram efeito antinociceptivo quando administrados localmente no DRG in vivo. Além disso, os antagonistas dos receptores GABAA, não só exacerbou a dor periférica induzida, mas produziu comportamento não-defensivo indicativo de alterações nociceptivas periféricas, mesmo quando não foram aplicados estímulos dolorosos. Esses resultados sugerem fortemente que existe um sistema endógeno GABAérgico inibitório robusto no DRG. Os mecanismos exatos da transmissão GABAérgica nas fibras aferentes, bem como se ela é realmente restrita para os seus segmentos periféricos ainda não foram elucidados. Embora não se pode excluir completamente uma contribuição dos efeitos pós-sinápticos na medula espinal para o efeito antinociceptivo do GABA periférico, existem vários argumentos de que essa contribuição é mínima. O corante fluorescente administrado através de cânula no DRG, assim como as drogas que foram administradas na mesma (GABA, bicuculina, NO711) não foram detectados na medula espinal. Não houve efeitos contralaterais de quaisquer drogas administradas no DRG. Assim, acredita-se que a maioria das comunicações GABAérgicas relatadas aqui são somáticas ou perisomáticas. Assim, os DRG podem ser considerados como um filtro ou um "portão" adicional para uma transmissão nociceptiva.

Larissa Garcia Pinto

Miriam das Dores Fonseca

Referência: Du X, Hao H, Yang Y, Huang S, Wang C, Gigout S, Ramli R, Li X, Jaworska E, Edwards I, Deuchars J, Yanagawa Y, Qi J, Guan B, Jaffe DB, Zhang H, Gamper N. Local GABAergic signaling within sensory ganglia controls peripheralnociceptive transmission. J Clin Invest. 2017; 127(5):1741-1756.

Alerta submetido em 06/04/2017 e aceito em 11/04/2017.

6. Efeito do análogo do ácido quinurênico (KYNA-A1) na hiperalgesia induzida por nitroglicerina

Análogo do ácido quinurênico como possível tratamento da enxaqueca

A fisiopatologia da migrânea não está totalmente esclarecida. Entretanto, sabe-se que ataques de enxaqueca são produzidos pela ativação do sistema trigeminovascular que resulta em inflamação neurogênica dural, caracterizado pela disfunção do sistema para o controle da dor. Esta disfunção favorece a ativação do nervo trigêmeo, e consequentemente sua sensibilização e a liberação repetida de mediadores inflamatórios em nível dural. Entre os mediadores da hiperalgesia associada à migrânea, o óxido nítrico (NO) está implicado periférica e centralmente e o glutamato.

Neste estudo foi administrado o análogo do ácido quinurênico (KYNA-A1, modulador da atividade do glutamato) 30 min antes da administração de nitroglicerina (NGL), um doador de NO, por via i.p. em ratos. Após 4 horas, foi administrado formalina (1% na pata ou 1,5% no lábio superior direito) e avaliado o número de flinches (60 min) ou tempo de grooming (45 min). Os resultados demonstram que a NLG produz um aumento do comportamento

nociceptivo em ratos tratados com formalina na pata e o pré-tratamento com KYNA-A1 previniu a hiperalgesia induzida por NGL. Além disso, a NGL também aumentou o tempo de grooming na fase 2 da formalina bem como o pré-tratamento com KYNA-A1 preveniu o aumento do tempo de grooming induzido por NGL na fase 2. Por tanto, o estudo demonstra que o KYNA-A1 contrapõe a hiperalgesia trigeminal induzida por NGL a nível periférico e central e que o efeito é mediado inicialmente na expressão de nNOS e a consequente modulação na liberação de CGRP e citocinas pró-inflamatórias em nível periférico e central.

Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, Redavide E, Pampalone S, Toldi J, Fülöp F, Blandini F, Nappi G, Sandrini G, Vécsei L, Tassorelli C. Effects of kynurenic acid analogue 1 (KYNA-A1) in nitroglycerin-induced hyperalgesia: Targets and anti-migraine mechanisms. Cephalalgia. 2016 Nov 14. pii: 0333102416678000. [Epub ahead of print]

Alerta submetido em 17/04/2017 e aceito em 25/04/2017.

7. Receptor de anti-transferrina-interleucina-1, antagonista pode reverter a hipersensibilidade mecânica neuropática

O desafio de vencer a barreira hematoencefálica

A dor neuropática é um dano ou lesão do sistema nervoso somatossensorial que tem uma fisiopatologia complexa e difícil tratamento. Assim, conhecer ainda mais a fisiopatologia representa uma extrema relevância para o desenvolvimento de novas terapias que facilitaram o tratamento de dor neuropática crônica já que se tornou uma grande necessidade médica para o atual cuidado.

Achados de novos fármacos para o tratamento de dor neuropática crônica encontrou um desafio adicional: a Barreira Hematoencefálica (BHE). Desenvolvimento de novas tecnologias capazes de transportar cargas úteis biológicas através da BHE são necessárias para um tratamento bem-sucedido.

Desta forma, a utilização do receptor de transferrina com anticorpos monoclonais foi verificada bem-sucedida para atravessar a BHE e fornecer proteínas ao Sistema Nervoso Central (SNC).

Os resultados foram bem significativos para uma nova fusão de receptor anti-transferrina-receptor solúvel da interleucina-1. Os cientistas observaram que este construto foi capaz de proporcionar eficácia analgésica após os camundongos terem sofrido uma intervenção cirúrgica para indução a hipernocicepção por ligação parcial do nervo ciático. Visto que abordagens como essas oferecem promessas de novos analgésicos que visam chegar ao compartimento central e superar o desafio.

Micaele Aparecida Furlan de Oliveira*

Referência: Webster CI, Hatcherb J, Burrella M, Thoma G, Thorntonb P, Gurrellb I, Chessell I. Enhanced delivery of IL-1 receptor antagonist to the central nervous system as a novel anti–transferrin receptor-IL-1RA fusion reverses neuropathic mechanical hypersensitivity. Pain. 158 (2017) 660–668.

* Graduada em Fisioterapia pela Faculdade de Ciências e Educação Sena Aires. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação pela Universidade de Brasília. Aluna da disciplina “Redação e publicação de trabalhos científicos 1” (PGCTS-UnB).

Alerta submetido em 02/05/2017 e aceito em 02/05/2017.

8. Receptor metabotrópico de glutamato intracelular espinal 5 contribui para a dor e a expressão do c-fos de um modelo de dor inflamatória em ratos

Encontrada ação de glutamato em membrana nuclear

O receptor de glutamato metabotrópico 5 (mGluR5) está totalmente funcional na membrana nuclear e participa de uma cascata de sinalização celular e transcrição gênica e na sinalização de cálcio. Após a lesão nervosa de dor neuropática, existe um aumento acentuado da expressão de mGluR5 nas membranas nucleares da medula espinal. Em condições de dor persistentes o mGluR5 intracelular contribui para a dor e assim bloqueia a entrada do glutamato na célula evitando a sinalização induzida por mGluR5 nuclear. A hipótese testada é de que o mGluR5 intracelular contribui para os comportamentos de dor comparando a capacidade de mGluR5 permeáveis e não-permeáveis para bloquear a dor e expressão de c-fos.

Prevenir a penetração do glutamato no neurônio através de inibidores da EAAT3 ou o uso dos antagonistas de mGluR5

atenuam efetivamente os efeitos induzidos pelo glutamato e comportamentos de dor em ratos administrados com adjuvante completo de Freund (CFA), em um modelo inflamatório de dor persistente .Os resultados de Western blot demonstrou que, após a inflamação, há um aumento dos níveis de proteína mGluR5 que são restritos ao núcleo. Sugere-se que a resposta hiperalgésica ao glutamato em condições inflamatórias é atribuível ao glutamato intracelular.

O mGluR5 é funcional nas membranas intracelulares e contribui para a transdução do sinal nociceptivo através de receptores citoplasmáticos. Estes achados implicam que transportadores de glutamato neuronais, dão acesso ao compartimento intracelular, como componentes na sinalização de dor patológica. A permeabilidade do antagonista influencia significativamente a eficácia analgésica e a expressão de Fos. Dado o papel importante do mGluR5 na transmissão nociceptiva nos estados de dor crônica, as consequências funcionais da ativação do receptor intracelular têm implicações para estratégias terapêuticas em distúrbios da dor.

Luciana Renata Campos Miranda*

Referência: Vincent K, Wang SF, Laferrière A, Kumar N, Coderre TJ. Spinal intracellular metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) contributes to pain and c-fos expression in a rat model of inflammatory pain. Pain. 2017; 158(4):705-716.

* Graduada em Nutrição pela Universidade Católica de Brasília. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologias em Saúde (PGCTS-UnB). Atualmente NUTRICIONISTA da FISIOTERAPIA JULIANA, Docente da Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central e Nutricionista da Secretaria Municipal de Saúde do Valparaíso. Aluna da disciplina “Redação e publicação de trabalhos científicos 1” (PGCTS-UnB).

Alerta submetido em 02/05/2017 e aceito em 02/05/2017.

9. Identificação dos circuitos espinhais envolvidos na dor mecânica dinâmica evocada pelo toque

O transportador vesicular de glutamato 3

A hipersensibilidade mecânica é um sintoma debilitante para milhões de pacientes com dor crônica. Nestes indivíduos, estímulos inócuos como o toque da roupa já são suficientes para dar início a sensação de dor, fenômeno descrito como alodinia e que é resultado das alterações ocorridas nas vias de transmissão da dor provocadas pela doença.

A alodinia pode existir em uma forma dinâmica, quando o estímulo causador da dor é um leve toque em movimento como o provocado por um pincel passando na pele, o vento ou o contato com a água corrente; estática, quando o estímulo é provocado por contato com algo de maior calibre; ou em pontadas, quando o estímulo é pontual como o induzido pelo uso do filamento de Von Frey. A alodinia dinâmica é a mais prevalente em indivíduos com dor crônica e sua modulação envolve a ativação de mecanoreceptores ativados por baixo limiar, que se referem a fibras

mielinizadas responsáveis pela transmissão de estímulos mecânicos inócuos, porém, em situações de dor crônica passam a ser interpretados como dolorosos. Contudo, ainda não é bem esclarecido se existem diferentes vias de transmissão a nível espinal responsável por mediar as diferentes formas de alodinia.

Assim, neste estudo os autores demonstraram que neurônios motores que expressam de maneira transitória o transportador vesicular de glutamato 3 durante o período pós-natal (VT3Lbx1) formam um microcircuito resistente a morfina que é necessário para a transmissão de alodinia mecânica dinâmica. Além disso, caracterizaram alguns circuitos espinhais potencialmente envolvidos na alodinia em pontadas. Em resumo, foi induzido alodinia dinâmica e em pontadas por lesão do nervo sural (modelo de SNI), por inflamação causada pela injeção intraplantar de adjuvante completo de Freund (CFA) e carragenina, em camundongos submetidos a ablação do grupo de neurônios espinais VT3Lbx1. Estes animais não desenvolveram alodinia dinâmica nem aversão condicionada ao lugar. Análises eletrofisiológicas sugeriram que este grupo de neurônios VT3Lbx1 levou a formação de circuitos de transmissão de estímulos resistentes a morfina envolvendo mecanorreceptores do tipo Aβ, que terminam nas laminas I e II do corno dorsal da medula espinal.

É interessante observarmos que o estudo fez uso de um estímulo mecânico em movimento com o uso de um pincel, e outro estímulo mecânico pontual, o do Von Frey, e diferentes respostas foram observadas. Por exemplo, os neurônios VT3Lbx1 foram necessários para a expressão da alodinia dinâmica evocada por escova mas não por Von Frey. Ainda, foi demonstrado que um subconjunto de neuronios VT3Lbx1, com somatostatina preservada, são responsáveis por mediar duas formas de hipersensibilidade mecânica

evocada por Von Frey, mas não por escova, uma sensível e outra resistente a morfina. Os resultados destacam um grande paradoxo nos estudos atuais de dor onde se usa a avaliação de respostas nociceptivas em animais pela medição predominante de alodinia mecânica evocada pelo filamento de Von Frey. Estas medidas desconsideram que na verdade a alodinia dinâmica evocada pelo toque como o de escova seja a mais predominante em pacientes com dor neuropática, o que pode contribuir para as falhas na translação de estudos pré-clínicos para a clínica. Além disso, a existência de múltiplas vias espinais fechadas com sensibilidade diferencial à morfina pode explicar por que diferentes grupos de pacientes apresentam respostas inconsistentes, diferenciadas ao tratamento com morfina. Assim, o atual estudo traz ainda a reflexão de que se torna crítico desenvolver ensaios clínicos e tratamentos baseados em mecanismos e fenótipos para diferentes grupos de pacientes com dor crônica.

Cássia Regina da Silva

Referência: Cheng L1,2, Duan B2, Huang T2, Zhang Y2,3, Chen Y1, Britz O4, Garcia-Campmany L4, Ren X2,4, Vong L5, Lowell BB5, Goulding M4, Wang Y1, Ma Q. Identification of spinal circuits involved in touch-evoked dynamic mechanical pain. Nat Neurosci. 2017; 20(6):804-814.

Alerta submetido em 04/05/2017 e aceito em 09/05/2017.

10. Modificação epigenética envolvida com neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ)

Alteração de fenótipo em decorrência de mecanismo epigenético pode ser o responsável pela lenta remissão de sintomas em NPIQ mesmo após suspensão de medicamentos

O tratamento do câncer tem por finalidade a cura ou alívio dos sintomas da doença. A neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ) é um efeito indesejado que

acomete mais de 20% dos pacientes, tratando-se de um dos motivos mais comuns para o abandono do tratamento ou redução de doses da terapia. A remissão dos sintomas ocorre de forma gradual, e em alguns casos, pode afetar o indivíduo para o resto da vida.

Ainda de fisiopatologia não totalmente descrita, sabe-se que a NPIQ envolve a ativação de canais de cálcio tipo Cav 3.2, assim como também é consequência de intensa atividade neuroimune sobre células neurais do corno dorsal da medula espinal. A quimiocina CXCL12 demonstrou ter importante influência em lesões neurais induzidas por quimioterápicos anti-tubulina (Paclitaxel e Vincristina). Estudo recente enunciou pela primeira vez o mecanismo molecular pelo qual a interação entre o sinal de transdução e ativador de transcrição 3 (STAT3) interage com CXCL12 e resulta na disfunção neuronal induzida por quimioterápicos. Trata-se de um mecanismo epigenético desencadeado por medicamentos anticancerígenos que promovem alteração de fenótipo de normal para quadro patológico. Acredita-se que a remissão do quadro da neuropatia periférica é lento mesmo após a suspensão do tratamento devido justamente ao envolvimento epigenético na superexpressão de CXCL12. Essa descoberta abre novas possibilidades para o entendimento da NPIQ, e desperta atenção para possíveis novos alvos terapêuticos para tratamento da neuropatia.

Adriane Dallanora Henriques*

Referência: Xu, T; Zhang, X-L; Ou-Yang, H-D; Li, Z-O; Liu, C-C; Huang, Z-Z; Xu, J; Wei, J-Y;Nie, B-L; Ma, C; Wu, S-L, Xin, W-J. Epigenetic upregulation of CXCL12 expression mediates

antitubulin chemotherapeutics–induced neuropathic pain. Pain. 2017; 158(4): 637–648.

* Graduada em Farmácia pela Universidade de Brasília (UnB). Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologias em Saúde (PGCTS-UnB). Atualmente responsável técnica pelo Laboratório de Imunogerontologia e Biologia Molecular aplicada ao Exercício na Universidade Católica de Brasília (UCB). Aluna da disciplina “Redação e publicação de trabalhos científicos 1” (PGCTS-UnB).

Alerta submetido em 09/05/2017 e aceito em 09/05/2017.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

- Bióloga

- Principal área de interesse: dor neuropática, dor neuropática diabética

- E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Amanda de Araujo Fonseca

- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Leonardo Gomes Oliveira da Silva
- Letícia Menezes Rodrigues
- Mariana Miranda da Costa
- Mirelle Falcão Barreto
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Janaína de Andrade Pereira**

- Graduanda em Ciências Farmacêuticas (UNAERP)

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: janaina.andradep@gmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG

- Principal área de interesse: farmacologia da Inflamação e da dor

- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Bacharel e Licenciada em Química/UFPEL, Mestrado e doutorado em Bioquímica/UFC

- Principal área de interesse: química da dor

- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King’s College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Mateus Fortes Rossato**

- Farmacêutico, mestre e doutor em bioquímica, pós-doutorando em farmacologia

- Principal área de interesse: dor, neurotransmissão, sinalização celular, desenvolvimento de novos fármacos

- E-mail: mateus.rossato@gmail.com

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo